

モノイステアリルグリセリルエーテルによる  
経皮吸収促進効果メカニズムの解明  
Study for the transdermal absorption properties of  
Isostearyl glyceryl ether formulation.

中沢寛光<sup>1</sup>, 佐野友彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>関西学院大学, 〒669-1330 兵庫県三田市学園上ヶ原 1 番

<sup>2</sup>帝京科学大学, 〒120-0045 東京都足立区千住桜木 2-2-1

Hiromitsu NAKAZAWA<sup>1,\*</sup> and Tomohiko SANO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Science, Kwansai Gakuin University

1 Gakuen-Uegahara, Sanda, Hyougo 669-1330, Japan

<sup>2</sup>Teikyo University of Science, Faculty of Life & Health Science

2-2-1 Adachi-ku senjyu sakuragi, Tokyo 120-0045, Japan

## 1 はじめに

界面活性剤会合体は、薬剤の放出制御や経皮吸収促進などの作用を有し、その特性と会合構造との関連性に注目が集まり、現在、盛んに研究されている[1]。

グリセリル基を親水基としたグリセリルエーテルエステル系非イオン活性剤は、ポリオキシエチレンを親水基とした非イオン活性剤と比較して、油への溶解度が低く、臨界ミセル濃度が低いなどの特徴を有する[2, 3]。我々は、ミセル構造を造らず、低濃度より逆へキサゴナル液晶を作ることが報告されている isostearyl glyceryl ether (GE-IS) と polysorbate 60 を重量比 2 : 1 に固定した活性剤混合物 (GET) と 1,3 butanediol (BG) / 水との擬似 3 成分系において、GE-IS がラメラ液晶や L<sub>3</sub> (sponge 相) を形成することを見出している。さらに、当混合物において、約 70 nm という長い面間隔を持つラメラ構造が形成されていることを、フリーズフラクチャー TEM や X 線小広角散乱 (SWAXS) により明らかにしている。また、これらラメラ構造と L<sub>3</sub> の両相とも、親水性薬物 Antipyrine (ANP) の経皮吸収性を高めるが、両相の物質透過プロファイルは異なることを見出している[4]。

これらの混合系の製剤としての特性は、角層の細胞間脂質構造と 2 種の会合体構造の相互作用が異なるために生じると考えられた。そこで我々は今回、ラメラ構造と L<sub>3</sub> の細胞間脂質構造への影響について放射光 X 線を用いて解析することを試みた。

## 2 実験

試料にはヒト皮膚角層を使用した。美容外科手術後に摘出され廃棄される皮膚片から角層を剥離し、実験用の試料とした。角層試料を一旦真空下において乾燥させ、おおよそ自重量の 25% になるように水分を付加して実験に供した。

放射光 X 線小広角散乱実験は KEK PF BL-6A で実施した。ヒト角層に X 線を照射すると、小角領域には細胞間脂質ラメラ構造由来の回折ピーク ( $s \sim 0.16 \text{ nm}^{-1}$ ,  $s = 2\sin\theta/\lambda$ ,  $2\theta$  は散乱角) が、広角領域には細胞間脂質側方配列構造 (ゲル相) 由来の回折ピーク ( $s \sim 2.4 \text{ nm}^{-1}$ ) が観察されることが報告されている (図 1 参照) [5]。これらの散乱を同時に観測する為、X 線の波長は 0.15 nm (8.27 keV)、カメラ長は小角おおよそ 100 cm、広角おおよそ 25 cm に設定して実験を実施した。また、検出器には半導体検出器 (小角 : Pilatus 1M 及び広角 : Pilatus 100K) を用いた。1 回折データあたりの X 線の露光時間は 30 秒に設定した。

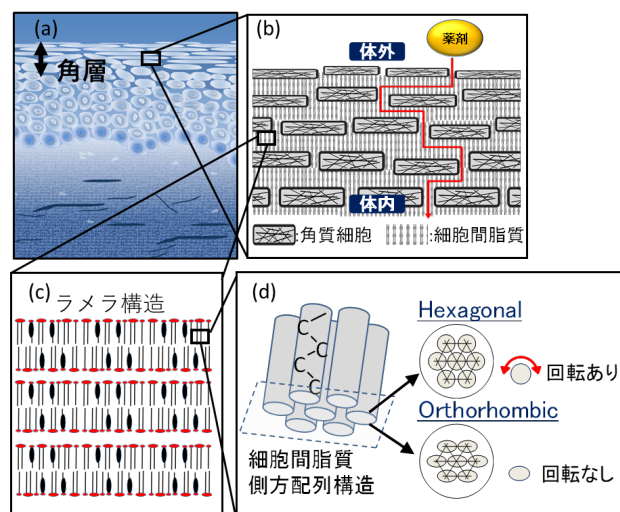


図 1 : 角層細胞間脂質の配列構造

GET6BG60 (6wt% GET 60% BG 34wt%水、約 70 nm ラメラ液晶を形成)、GET6BG20 (6wt% GET 20% BG 74wt%水、L<sub>3</sub> スポンジ相を形成) を角層に塗布し、直後から 2 時間後まで 120 秒おきに

X線散乱像を取得し、角層構造の時間変化を解析した。

### 3 結果および考察

今回の測定により、GET6BG60 及び GET6BG20 を塗布した角層の細胞間脂質構造は時間変化することが確認され、これらの混合系が細胞間脂質領域を経て角層内に浸透していくことが分かった。また、これらの構造変化は、細胞間脂質のヘキサゴナルパッキング ( $s \approx 2.41 \text{ nm}^{-1}$ ) とオルソロンビクパッキング ( $s \approx 2.41 \text{ nm}^{-1}$  および  $s \approx 2.68 \text{ nm}^{-1}$ ) (図 1) の両方に生じるが、GET6BG60 及び GET6BG20 でその変化特性が異なることが分かった。

これらの結果は、GET6BG60 と GET6BG20 の細胞間脂質領域への浸透特性が異なることに起因すると考えられ、この違いが経皮吸収性が異なる要因の1つと考えられた。今後さらに検討を進める予定である。

### 4 まとめ

GET6BG60 と GET6BG20 は細胞間脂質の側方配列構造に影響を与えることが示唆され、会合構造と親水性モデル薬物の経皮吸収促進作用との関連性が示唆された。

#### 参考文献

- [1] 辻井ら、応用界面コロイド化学ハンドブック NTS 出版 (2006) P19-23
- [2] Suzuki Y, Tsutsumi H. J Japan Oil Chem Soc 1987 ;36(8):588–93.
- [3] Higuchi T. オレオサイエンス 2019; 19(10) 405-410
- [4] Sano T, AAPS PharmSciTech 2022 23:296
- [5] H. Nakazawa et al., *Polymers* 11(5) 829 (2019).

\* nakazawa@kwansei.ac.jp